1934
Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Martin Luther-Universität
Halle-Wittenberg. Direktor: Professor Dr. M. Kochmann.

Zur Frage der Verwendbarkeit von Barbitursäure-Derivaten als Basisnarkotikum

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Wilhelm Kuntz
approb. Zahnarzt

aus Danzig-Langfuhr

Halle/Saale 1934

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0457

Meiner lieben Mutter gewidmet

Die Vorzüge und Nachteile der Chloroform- und Aethernarkose sind hinreichend bekannt, als daß sie noch einmal geschildert werden brauchen. Um aber ihren Nachteilen abzuhelfen oder sie wenigstens zu verringern, hat man neue Wege gesucht. Eine gewisse Verbesserung der Inhalationsnarkose war die kombinierte Narkose, bei der der Hauptteil der narkotischen Wirkung zwar von dem Inhalationsanaesthetikum getragen wurde, ein kleiner Teil aber von einer injizierbaren oder peroral zu verabreichenden Substanz übernommen wurde.

Man verwendete zur Erleichterung der Inhalationsnarkose besonders Morphin oder Morphin-Skopolamin, desgleichen verschiedene Schlafmittel, z. B. Chloralhydrat und Paraldehyd. Ueber diese Kombinationen sind tierexperimentell unter Leitung Kochmanns eine Reihe von Arbeiten angefertigt worden (W. Ritschel[1], O. Stange[2], E. Damköhler[3], H. Ludewig[4] und O. Berten[5]).

Eine volle Narkose durch eine parenteral oder peroral zu verwendende Substanz herbeizuführen sind eigentlich fehlgeschlagen, da man von einer reinen Avertin-, Evipan-[6] oder Pernocton-Narkose, außer für kleine chirurgische Eingriffe, wohl abgekommen ist.

Aus diesen Bestrebungen aber hat sich eine neue Art der allgemeinen Narkose entwickelt, der der Gedanke zugrunde liegt, den Hauptteil der Narkose von dem peroral oder parenteral zu verabreichenden Narkotikum tragen zu lassen (Basisnarkotikum) und die Narkose durch den Aether zu ergänzen. Da die Aetherzufuhr je nach den Bedürfnissen geregelt wird und auch noch während der Narkose verändert werden kann, so bezeichnet man den Aether als das steuerbare Narkotikum. Die Vorteile einer solchen Narkose sind ebenfalls hinreichend bekannt. Tierexperimentell haben Lendle[10] und im hiesigen Pharmakologischen Institut Föckler[9] über diesen Gegenstand gearbeitet.

Bei Föckler's Versuchen zeigte sich, daß die Kombination von Aether mit Avertin recht günstige Ergebnisse hatte, während

die Kombination von Aether mit Evipan nur geringe Vorteile gegenüber der reinen Injektionsnarkose mit Evipan zeigte.

Im Verfolg dieser Arbeiten wurde mir von Professor Kochmann die Aufgabe gestellt, die Verwendbarkeit zweier neuer Präparate, die Präparate 5044a und 5065 a, weiterhin als Präparat A und B bezeichnet, auf ihre Brauchbarkeit als Basisnarkotika in Kombination mit der Aethernarkose in Tierversuchen zu prüfen.

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften dieser Barbitursäure-Derivate können aus patentrechtlichen Gründen noch nicht bekannt gegeben werden, sie werden in Kürze an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Die Versuche wurden ausgeführt nach dem Kombinationsschema von Loewe[7], das erlaubt, alle im Bereich der Möglichkeit liegenden Kombinationen der beiden Arzneimittel planmäßig zu untersuchen, auszuwerten und graphisch darzustellen. Eine genaue Schilderung der Anlage des Schemas und seiner Bezeichnungen erübrigt sich für mich, Loewe hat sie in seiner Originalarbeit gegeben, und eine Reihe früherer Arbeiten des Instituts sie erwähnt (Schramm[8], Föckler[9] u. a.).

Als Versuchstiere wurden ungebrauchte männliche weiße Mäuse von 18—20 g Gewicht verwendet.

Die Aethernarkose wurde nach der Methode Führers durchgeführt, bei der die Tiere sich in einer etwa 10 l großen, gut verschließbaren Flasche befinden. Im einzelnen gingen wir so vor, daß in einer großen Glasflasche von genau 11 l Inhalt an dem eingeschliffenen Glasstopfen eine Tüte aus Fließpapier mit Zement befestigt wurde, in der sich an einem Drahtende ein kleines Reagenzglas befand. In dieses wurde der Aether genau abgemessen eingefüllt und nach Verschließen der Flasche durch Neigung auf das Fließpapier getropft. Auf der großen Oberfläche verdampfte dann der Aether sehr schnell. Da die Aetherdämpfe schwerer als Luft sind, wurde die gleiche Aetherkonzentration dadurch gewahrt, daß ungefähr alle 5 Minuten die Flasche vorsichtig gedreht und gekippt wurde. Die Tiere, bei jedem Versuch zwei, blieben genau zwei Stunden in der Flasche, da mit Sicherheit nach dieser Zeit ein voller Austausch der Aetherkonzentration zwischen der Einatmungsluft und dem Organismus des Tieres erreicht ist.

Durch Vorversuche stellte ich in Uebereinstimmung mit Föckler fest, daß die sichere letale Gabe des Aethers bei 2 ccm auf 10 l Luft liegt (vergl. Tabelle 1), im Gegensatz zu Lendle, der sie bei 1,8 ccm auf 10 l Luft und Schramm, der sie bei 2,4 ccm auf

dieselbe Luftmenge fand. Die Unterschiede dürften vielleicht auf die Ernährung und jahreszeitliche Schwankungen zurückzuführen sein. Spontane Seitenlage, die zusammen mit dem Fehlen der Schmerzreflexe als Zeichen des Narkoseeintritts gerechnet wurde, stellte sich bei 1,2 auf 10 l Luft ein. Föckler fand fast den gleichen Wert, nämlich 1,3 ccm auf 10 l Luft.

In weiteren Versuchen habe ich dann die Gaben der Präparate A und B festgestellt, die das Verschwinden des Drehreflexes, der Schmerzempfindlichkeit, das Auftreten der Seitenlage und den Eintritt des Todes bedingten. (S. Tabelle II und III.)

Präparat A ist ein weißes, nicht hygroskopisches, im Wasser gut lösliches Pulver, das, in Aqua dest. gelöst, in 1—3%iger Lösung subkutan injiziert wurde. Als sichere letale Gabe fand ich 20 mg/20 g Maus. 25% dieser Dosis, also 5 mg/20 g Maus rufen spontane Seitenlage hervor, und zwar tritt diese Wirkung ungefähr 60 Minuten nach der Injektion auf und hält einige Minuten an. Der Schmerzreflex ist bei 37,5% der Dosis letalis, gleich 7,5 mg/20 g Maus, noch aufgehoben, der Drehreflex hört bei 15% der Dosis letalis, also 3 mg/20 g Tier, auf.

Bei Gaben von 2 mg/20 g Maus an aufwärts tritt eine geringe Steigerung der Reflexerregbarkeit ein. (S. Tabelle II.)

Präparat B ist ebenfalls ein weißes, nicht hygroskopisches, in Wasser gut lösliches Pulver, das in gleicher Weise in 1—3%iger Lösung subkutan injiziert wurde. Die Gabengrößen und ihre Wirkungen sind aus Tabelle III zu ersehen. Die geringste Dosis, die spontane Seitenlage hervorruft, ist 3 mg/20 g Maus, sie tritt ein ungefähr 25 Minuten nach der Injektion und hält bis zu 10 Minuten an. Die sichere letale Gabe betrug 24 mg/20 g Maus. Der Drehreflex hörte schon bei 2 mg/20 g Maus auf, während der Schmerzreflex bis zu einer Gabe von 12,5 mg/20 g Maus noch vorhanden war.

Die Reflexerregbarkeit, die sich bis zu klonischen Krämpfen steigern kann, ist stark ausgeprägt und beherrscht besonders bei hohen Gaben das Vergiftungsbild.

Die narkotischen Wirkungen des Präparates B erstrecken sich bei größeren Dosen über lange Zeit. Ueber 48 Stunden anhaltende Seitenlage wurde beobachtet, dabei bestand fast ständige Bereitschaft zu Krämpfen, die besonders durch den Versuch, Reflexe durch Kneifen des Schwanzes auszulösen, auftraten. Selbst wenn die Tiere kurz vor dem Tode nur noch schwach atmeten, wurden auf taktile Reize klonische Krämpfe hervorgerufen. (S. Tabelle III.)

Bei den Kombinationsversuchen mit Aether mußte erstrebt werden, die Höhepunkte der Wirkung beider Partnersubstanzen zusammenfallen zu lassen. Aus diesem Grunde wurde, da bei Präparat A spontane Seitenlage 1 Stunde nach der Injektion auftrat, der Versuch in folgender Weise vorgenommen: Nachdem die Mäuse eine Stunde in der Flasche mit Aether geblieben waren, wurden sie herausgenommen und es wurde schnell injiziert. Dann wurden sie sofort in die zweite, schon vorbereitete, gleich große Flasche mit Aether eingesetzt. Da die Injektion nur 30 bis höchstens 60 Sekunden in Anspruch nahm, können durch dieses Herausnehmen kaum Fehler in den Ergebnissen entstanden sein.

Da das Präparat B schon nach einer halben Stunde wirksam ist, so blieben hier die Tiere 1½ Stunde im Aether-Luftgemisch, wurden schnell injiziert und in die zweite Flasche gebracht.

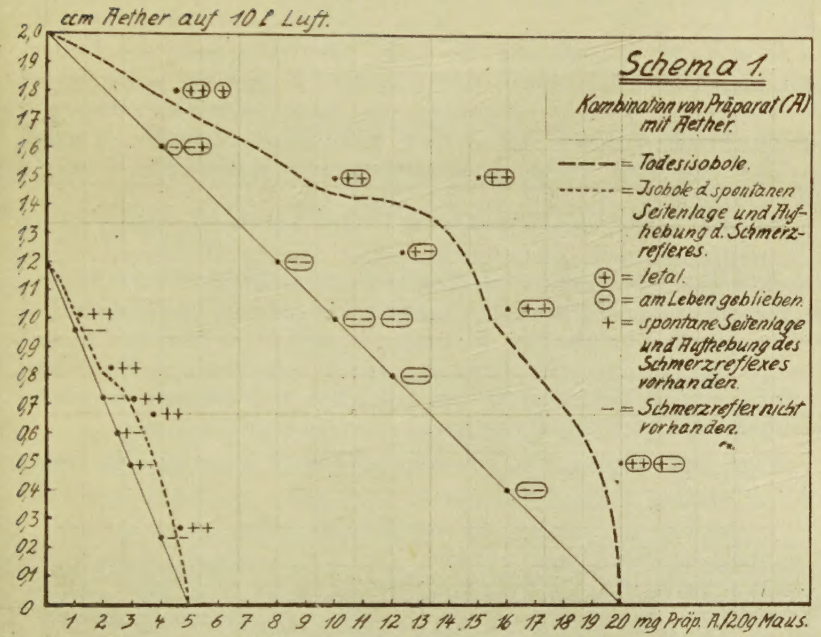
Kombination von Präparat A mit Aether.

(Vergl. Schema I.)

Es ergibt sich ohne weiteres, daß die therapeutischen Gaben über der additiven Linie liegen, sodaß die Seitenlagen-Isobole sich, wenn auch nur in geringem Umfange, etwas über die additive Linie erhebt.

Am Anfang und am Ende dürfte der Antagonismus, um den es sich ja hier handelt, in der Fehlerbreite liegen. Aber auch da, wo sich die Isobole am höchsten erhebt, ist doch nur eine geringe Wirkung festzustellen. Wenn man die Gaben von Aether und Substanz A, die im Bereich des isodynamen Mischstrahls Narkose erzielen, auf die tödlichen Gaben der Einzelpartner bezieht, so ergibt sich, daß diese Wirkung mit je 20% beider Partner zu erzielen war, die Addition dürfte je 18,5% betragen haben. Anders verhält es sich mit der Todesisobole, die sich besonders stark in der Gegend des isodynamen Mischstrahles von der additiven Linie entfernt. Der Tod wird erst mit 65% eines jeden einzelnen Partners hervorgerufen, anstatt mit je 50%, wenn eine reine Addition vorhanden wäre. Dieser verhältnismäßig erhebliche Antagonismus bedeutet gleichzeitig eine Verbesserung der therapeutischen Breite, d. h. das Verhältnis der tödlichen Dosis zur therapeutischen Gabe ist günstiger geworden und der Spielraum für eine noch unschädliche Dosierung ist gewachsen.

Von diesem Standpunkt aus könnte das Präparat A als Basisnarkotikum möglicherweise brauchbar sein.



Kombination des Präparates B mit Aether.

(Vergl. Schema II.)

Im Wesentlichen sind hier die ähnlichen Verhältnisse wie bei Präparat A anzutreffen, denn auch hier liegen die therapeutische und die Todesisobole oberhalb ihrer additiven Linien, sodaß antagonistische Wirkungen erzielt werden, doch bewegt sich die Seitenlagen-Isobole auch hier in der Nähe der additiven Linie, während die Todesisobole etwa in der Nähe des isodynamen Mischstrahls eine Gabe anzeigt, die um 46% größer ist, als die Summe der tödlichen Gaben, mithin muß auch hier die therapeutische Breite vielleicht in noch höherem Grade gewachsen sein.

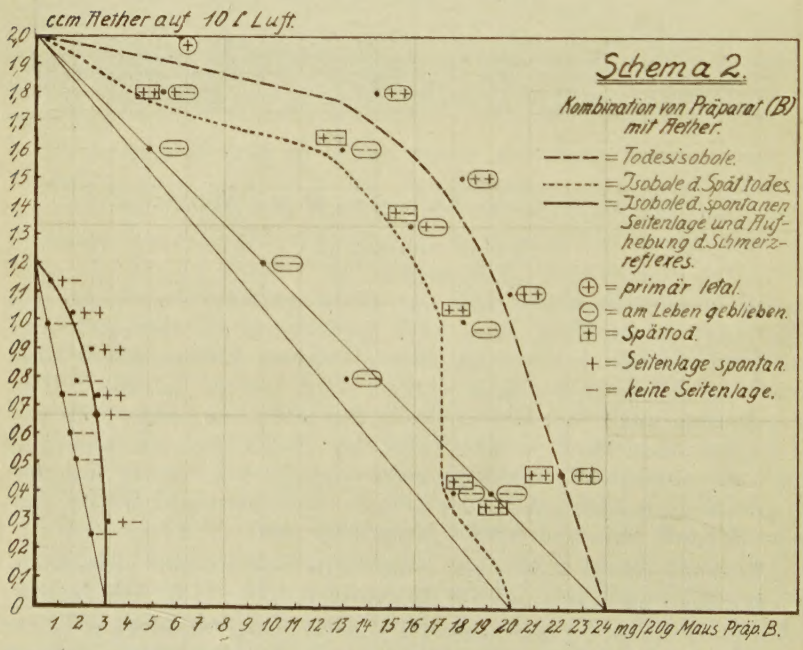
Auf dem Schema II ist noch eine zweite Todesisobole gezeichnet, die auch die Spättode — 10 bis 48 Stunden — umfaßt. Die Isobole und ihre additive Linie liegen natürlich etwas unter den anderen Isobolen. Auch bei dieser Dosierung ist ein Antagonismus von etwa

50% festzustellen, der zu einer Vergrößerung der therapeutischen Breite führen muß.

Solange der Aether auf die Tiere einwirkte, kam die Reflexübererregbarkeit, die durch das Präparat B bewirkt wird, nicht zum Vorschein. Auch die Krämpfe, die durch subletale Gaben entstanden, konnten durch den Aether unterdrückt werden. Wurden die Tiere aus dem Aether herausgenommen, traten die Krämpfe bald wieder auf.

Bei der Frage, ob das Präparat B sich als Basisnarkotikum in Verbindung mit dem steuerbaren Aether verwenden lassen würde, sind zwei Gesichtspunkte maßgebend: der eine ist die Vergrößerung der therapeutischen Breite, der andere, ob sich die unangenehmen Wirkungen des Präparates B beim Menschen vermeiden lassen. Wenn beim Menschen die Krämpfe wie bei der weißen Maus und im übrigen auch beim Kaninchen, auftreten, so wird man zu einem ablehnenden Urteil kommen.

Aber hier ebenso, wie bei dem scheinbar günstiger liegenden



Fall von Präparat A wird die klinische Prüfung am Menschen endgültige Entscheidung bringen müssen.

Zusammenfassung.

1. Bei der weißen Maus rufen 1,2 ccm Aether auf 10 l Luft spontane Seitenlage hervor. Die tödliche Konzentration beträgt 2,0 ccm auf 10 l Luft.
2. a) 5 mg 20 g Maus von Präparat A bewirken nach subkutaner Injektion spontane Seitenlage. Die sichere letale Gabe ist 20 mg/20 g Maus.
   b) Von dem Präparat B rufen 3 mg 20 g Maus spontane Seitenlage hervor. Die sichere letale Gabe ist 24 mg/20 g Maus, bei Berücksichtigung der Spättode 20 mg/20 g Maus.
3. Die Kombination von Präparat A mit Aether zeigt, daß der Antagonismus der tödlichen Dosen beträchtlich größer ist, als der der therapeutischen Gaben.
4. Die Kombination von Präparat B mit Aether ergibt ebenfalls einen erheblich stärkeren Antagonismus der tödlichen Gaben gegenüber den therapeutischen Dosen.
5. Die therapeutischen Breiten werden sowohl bei der Kombination von A wie B mit Aether um einiges größer.
6. Es hat den Anschein, daß das Präparat A in Verbindung mit dem Aether als Basisnarkotikum brauchbar wäre, doch muß die Entscheidung über die Brauchbarkeit des Präparates A, aber ebenso auch des ungünstiger erscheinenden Präparates B der Klinik vorbehalten bleiben.

Tabelle I.

Bestimmung der Aethergaben.

Aether in ccm auf 10 l Luft	Konzentr. in Vol. %	Gewicht der Maus in g	Spont. Stlge.	Schmerz-reflex	letal	
	1,95	20	—	+	—	
1,0	1,95	18,5	—	+	—	
	2,10	21,5	—	+	—	
1,1	2,10	21	—	+	—	
	2,5	19	+	—	—	
1,2	2,5	18	+	—	—	
	2,58	20	+	—	—	
1,3	2,58	18	+	—	—	
	3,22	20	+	—	—	
1,64	3,22	19	+	—	—	
	3,22	20,5	+	—	+	nach 5
1,64	3,22	20,5	+	—	—	
	3,6	19,5	+	—	+	nach 9
1,82	3,6	18,5	+	—	+	nach 3
	3,6	21	+	—	—	
1,82	3,6	17	+	—	+	nach 5
	3,89	19	+	—	+	nach 4
2,0	3,89	18	+	—	+	nach 4
	3,89	22	+	—	+	nach 4
2,0	3,89	23	+	—	—	

Tabelle II.

Die Gaben von Präparat 5044 a (A).

mg Präp. / 20 g Maus	tot	lebend	Dreh-reflex	Seitenlage pass.	Seitenlage spont.	Schmerz-reflex	Kneif-reflex	Bemerkung
20	100%	0%	—	+	+	—	—	sichere letale Gabe
15	50%	50%	—	+	+	—	—	
10	0%	100%	—	+	+	—	?	
7,5	0%	100%	—	+	+	—	+	b. 37,5% d. l. let. Schmerz aufgehoben

ıg Präp.) g Maus	tot	lebend	Dreh-reflex	Seitenlage pass.	Seitenlage spont.	Schmerz-reflex	Kneif-reflex	Bemerkungen
5	0%	100%	—	+	+	+	+	b. 25% der Dos. let. n. spontane Seitenlage
4	0%	100%	—	+	—	+	+	
3	0%	100%	—	+	—	+	+	b. 15% der Dos. let. n. pass. Seit.-lage u. Aufh. d. Drehreflexes
2	0%	100%	+	—	—	+	+	leichte Steige-rung der Reflex-Erregbarkeit

Tabelle III.

Die Gaben von Präparat 5065 a (B).

Präp. Maus	Anz. d. Ms.	%ige Lsg.	Reflexe Dreh	Reflexe Schm.	Kn.	Seitenlage pass.	Seitenlage spont.	tot	lebend	Bemerkungen
24	1	3	—	—	+	+	+	+1	0	Kneifr., lang anh. Krämpfe
22	1	2	—	—	+	+	+	—1	1	Kneifr., stdg. vor-hd. zeitw. Krämpfe
22	4	3	—	—	∓	+	+	+3	1	desgleichen
20	5	2	—	—	+?	+	+	+1	4	desgleichen
20	2	3	—	—	+	+	+	+2	0	Kneifr. b. kurz v. d. Tode anhaltend
15	2	2	—	—	+	+	+	—	2	Krämpfe zeit-weise
12,5	2	2	—	—	+	+	+	—	2	desgleichen, Schmerzr. neg.
10	2	1	—	±	+	+	+	—	2	desgleichen
7,5	2	1	—	±?	+	+	+	—	2	desgleichen
5	2	1	—	+	+	+	+	—	2	Kneifrefl. löst Krämpfe aus
4	2	1	—	+	+	+	+	—	2	
3	2	1	—	+	+	+	+	—	2	
2	2	1	—	+	+	—	—	—	2	Drehrefl. neg.
1	1	1	+	+	+	—	—	—	1	

Tabelle IV.

Präparat 5044 a in Verbindung mit Aether.

Präp. mg / 20 g Maus	Aether ccm / 10 l Luft	Konztr. Vol. %	Anz. d. Ms.	Spont. Stlge.	Reflexe Dreh	Kn.	Schm.	letal	Bemerkungen
10	1,0	1,95	2	+	—	—	—	—	
10	1,0	1,95	2	+	—	—	—	—	
4	1,6	3,26	2	+	—	—	—	∓1	nicht zu w ten, da kra
8	1,2	2,5	2	+	—	—	—	—	
12	0,8	1,60	2	+	—	—	—	—	
4	1,6	3,26	2	+	—	—	—	∓1	
16	0,4	0,8	2	+	—	—	—	—	
15	1,5	2,97	2	+	—	—	—	+2	
12,5	1,25	2,51	2	+	—	—	—	∓	Spättod
20	0,5	1,0	2	+	—	—	—	+	
16	1,05	2,03	2	+	—	—	—	+2	
10	1,5	2,97	2	+	—	—	—	+2	
4,5	1,8	3,49	2	+	—	—	—	+2	
4,5	1,8	3,49	2	+	—	—	—	+2	1+ vor Inj. ni zu werten
20	0,5	1,0	2	+	—	—	—	∓	+ nach 2 S
2,5	0,6	1,2	2	±	—	±	+	—	Schmerzrefl herabgesetzt
3,0	0,47	0,95	2	±	±	±	±	—	
4,0	0,22	0,44	2	—	—	+	+	—	
2,0	0,71	1,03	2	—	—	+	+	—	
1,0	0,96	1,0	2	—	—	+	+	—	
3,0	0,72	1,4	2	+	—	—	—	—	
2,3	0,84	1,7	2‴	+	—	—	—	—	
1,1	1,08	2,1	2	+	—	—	—	—	
3,75	0,6	1,21	2	+	—	—?	—?	—	
4,75	0,27	0,53	2	+	—	—?	—	—	

Tabelle V.

Präparat 5065 a in Verbindung mit Aether.

p. mg Maus	Aether ccm / 10 l Luft	Konztr. Vol. %	Anz. d. Ms.	Spont. Stige.	Reflexe Dreh	Reflexe Kn.	Reflexe Schm.	letal	Bemerkungen
7,6	0,4	0,8	2	+	—	+	+	——	+ Spättod nach 2 Tagen
4,4	1,6	3,26	2	+	—	+	—	——	
3,2	0,8	1,6	2	+	—	+	—	——	
9,6	1,2	2,2	2	+	—	+	—	——	
6,0	2,0	3,89	2	+	—	—	—	+(+)	(+) nicht zu werten, v. Inj. tot
3,0	1,6	3,26	2	+	—	—	—	+—	+ Spättod n. ca. 4 Stunden
8,0	1,5	2,97	2	+	—			++	
0,0	1,1	2,10	2	+	—			++	
2	0,46	0,81	2	+	—	—	—	++	beide tot n. 50''
6	1,32	3,0	2	+	—	—	—	+—	
9,2	0,4	0,8	2	+	—	—	—	——	beide tot n. 4 Stdn.
4,6	1,8	3,49	2	+	—			++	
8,0	1,0	1,95	2	+	—	—	—	——	beide Spättod, tot n. 14 Stunden
5,4	1,8	3,49	2	+	—	—	—	+—	(—) tot nach 35'
1,5	0,6	1,21	2	—	—?	+	+	——	
0,6	0,96	1,9	2	—	—	+	+	——	
2,4	0,24	0,49	2	—	+	+	+	——	
1,8	0,48	0,95	2	—	—?	+	+	——	
1,95	0,78	1,56	2	+?	—	+	?	——	
0,72	1,14	2,30	2	=	—	+	+	——	
2,4	0,64	1,29	2	±	—	+	±	——	
3,0	0,3	0,6	2	±	—	+	+	——	
1,65	1,02	2,04	2	+2	—	+	+	——	
1,2	0,72	1,4	2	−2	—	+	+	——	
2,25	0,9	1,81	2	+	—	+	—	——	
2,7	0,72	1,4	2	+	—	+	+?	——	

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Kochmann für die Anregung zu der Arbeit und die mir zuteil gewordene liebenswürdige Unterstützung meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Ritschel, W. u. Stange, O: Arch. internat. de Pharmakodynamie et de Therapie Bd. XXIII, S. 192, 1913.
2. Stange, O.: Desgl. S. 461.
3. Damköhler, E.: Desgl. S. 229.
4. Ludewig, H.: Desgl. S. 479.
5. Barten, O.: Desgl. S. 505.
6. Weese, H.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1933, S. 47.
7. Loewe, S. u. Muischneck, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 114, S. 313, 1926.
8. Schramm, H.: Inaugural-Dissertation Halle/Saale, 1933.
9. Föckler, K. H.: Inaugural-Dissertation Halle/Saale, 1933.
10. Kärber, G. u. Lendle, L.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 142, S. 1, 1929.

Lebenslauf.

Am 1. 10. 1906 wurde ich, Wilhelm Kuntz, als Sohn des Oberinspektors Ernst Kuntz und seiner Ehefrau Anna, geb. Keup, in Danzig-Langfuhr geboren. Ich besuchte das Konradinum in Danzig-Langfuhr bis zur Quarta und ging dann bis Ostern 1927 in das Staatliche (humanistische) Gymnasium in Danzig. 1927 verließ ich Ostern die Schule. Meine Reifeprüfung habe ich Ostern 1928 vor dem Provinzial-Schulkollegium in Königsberg/Pr. abgelegt. Von Ostern 1928 bis 1932 studierte ich in Jena zuerst 2 Semester Jura, dann Zahnheilkunde, bestand am 30. 10. 1931 mein Physikum, ging dann nach einem klinischen Semester nach Halle a. d. Saale und approbierte hier am 3. 7. 1933 zum Zahnarzt. Seit dieser Zeit habe ich einige Vertretungen übernommen und mich im übrigen meiner Doktor-Dissertation gewidmet.

Ich bin Danziger Staatsangehöriger.

August Oberreuter
Zeulenroda, Thür.